

CC

**ASCOFURANONE, AND HYPOLIPIDEMIC AGENT, HYPOGLYCEMIC AGENT AND GLYCATION INHIBITOR EACH CONTAINING ASCOFURANONE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT**

Patent Number: WO9404520  
Publication date: 1994-03-03  
Inventor(s): HOSOKAWA TOMOYOSHI (JP)  
Applicant(s): JAPAN IMMUNO INC (JP); HOSOKAWA TOMOYOSHI (JP)  
Requested Patent: ☐ WO9404520  
Application Number: WO1993JP01135 19930811  
Priority Number(s): JP19930018904U 19930205; JP19920214124 19920811  
IPC Classification: C07D307/32; A61K31/34  
EC Classification: A61K31/34, C07D307/32D  
Equivalents:  
Cited Documents: JP51036450; GB1498334

---

**Abstract**

---

An ascofuranone derivative represented by general formula (II) (wherein R<1> represents lower alkylcarbonyl, pyridylcarbonyl, benzoyl substituted by one lower alkyl or alkoxy group, toluenesulfonyl, carbamoyl substituted by one or two lower alkyl groups, or lower alkyl substituted by lower alkoxy carbonyl); a hypolipidemic agent containing the same as the active ingredient; and a hypoglycemic agent or a glycation inhibitor each containing an ascofuranone derivative represented by general formula (I) (wherein R represents hydrogen, lower alkylcarbonyl, pyridylcarbonyl, benzoyl substituted by one lower alkyl or alkoxy group, toluenesulfonyl, carbamoyl substituted by one or two lower alkyl groups, or lower alkyl substituted by lower alkoxy carbonyl) as the active ingredient. The compounds represented by the above general formulae (I) and (II) are excellent in hypoglycemic, hypolipidemic and glycation-inhibiting effects, thus being remarkably useful for preventing and treating diabetes, arteriosclerosis and so forth.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

PCT

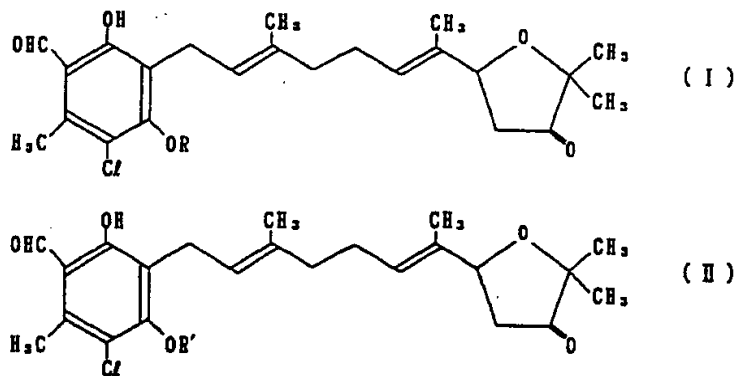
世界知的所有権機関  
国際事務局

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 307/32, A61K 31/34	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/04520  (43) 国際公開日 1994年3月3日 (03.03.1994)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01135 (22) 国際出願日 1993年8月11日 (11. 08. 93)  (30) 優先権データ 特願平 4/214124 1992年8月11日 (11. 08. 92) JP 特願平 5/18904 1993年2月5日 (05. 02. 93) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 イムノジャパン (IMMUNO JAPAN INC.) [JP/JP] 〒167 東京都杉並区荻窪4丁目80番1 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 細川知良 (HOSOKAWA, Tomoyoshi) [JP/JP] 〒222 神奈川県横浜市港北区菊名6丁目10番18号 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁理士 湯浅恭三, 外 (YUASA, Kyozo et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)  (81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US.	添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : ASCOFURANONE, AND HYPOLIPIDEMIC AGENT, HYPOGLYCEMIC AGENT AND GLYCATION INHIBITOR EACH CONTAINING ASCOFURANONE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 アスコフランオン及びアスコフランオン誘導体を主成分とする血中脂質低下剤、血糖低下剤並びにグリケーション阻害剤



## (57) Abstract

An ascofuranone derivative represented by general formula (II) (wherein R<sup>1</sup> represents lower alkylcarbonyl, pyridylcarbonyl, benzoyl substituted by one lower alkyl or alkoxy group, toluenesulfonyl, carbamoyl substituted by one or two lower alkyl groups, or lower alkyl substituted by lower alkoxy carbonyl); a hypolipidemic agent containing the same as the active ingredient; and a hypoglycemic agent or a glycation inhibitor each containing an ascofuranone derivative represented by general formula (I) (wherein R represents hydrogen, lower alkylcarbonyl, pyridylcarbonyl, benzoyl substituted by one lower alkyl or alkoxy group, toluenesulfonyl, carbamoyl substituted by one or two lower alkyl groups, or lower alkyl substituted by lower alkoxy carbonyl) as the active ingredient. The compounds represented by the above general formulae (I) and (II) are excellent in hypoglycemic, hypolipidemic and glycation-inhibiting effects, thus being remarkably useful for preventing and treating diabetes, hyperlipidemia, and so forth.

## 特許協力条約に基づいて国際公開された日本語特許出願

出願番号 特願平 6-506100

(平成 6 年 9 月 1 日発行)

Int.Cl.<sup>5</sup>

識別記号

C 07 D 307/32

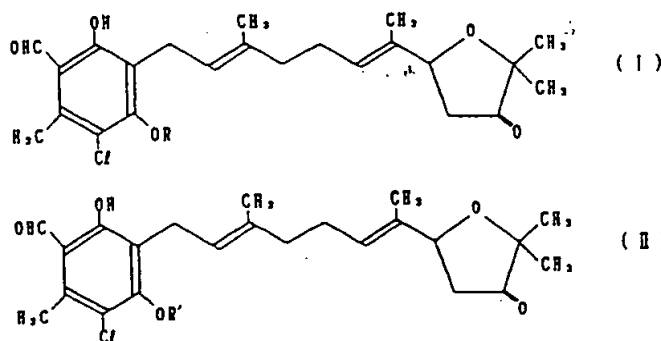
部門(区分) 3(2)

審査請求 未請求  
予備審査請求 有

A1	(11) 国際公開番号 WO 94/04520 (43) 国際公開日 1994年3月3日 (03.03.1994)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01135 (22) 国際出願日 1993年8月11日(11. 08. 93)  (30) 優先権データ 特願平 4/214124 1992年8月11日(11. 08. 92) JP 特願平 5/18904 1993年2月5日(05. 02. 93) JP  (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 株式会社 イムノジャパン (IMMUNO JAPAN INC.) (JP/JP) 〒167 東京都杉並区萩原4丁目80番1 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 細川知良 (HOSOKAWA, Tomoyoshi) (JP/JP) 〒222 神奈川県横浜市港北区寿名6丁目10番18号 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁護士 湯浅吾三, 外 (YUASA, Kyozo et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律事務所 Tokyo, (JP)  (81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US.	添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : ASCOFURANONE, AND HYPOLIPIDEMIC AGENT, HYPOGLYCEMIC AGENT AND GLYCATION INHIBITOR EACH CONTAINING ASCOFURANONE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 アスコフランオン及びアスコフランオン誘導体を主成分とする血中脂質低下剤、血糖低下剤並びにグリケーション阻害剤

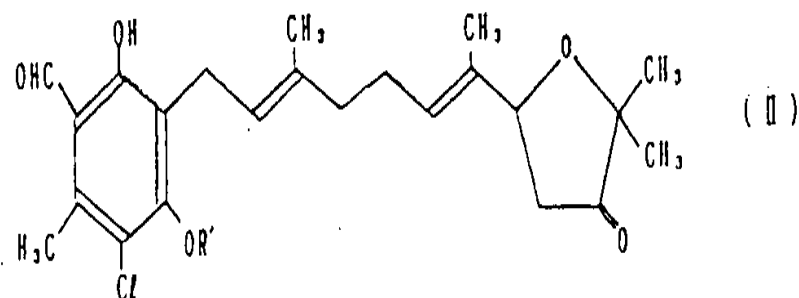


## (57) Abstract

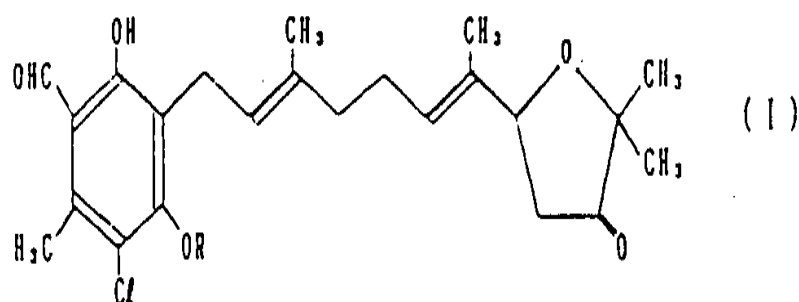
An ascofuranone derivative represented by general formula (II) (wherein R<sup>1</sup> represents lower alkylcarbonyl, pyridylcarbonyl, benzoyl substituted by one lower alkyl or alkoxy group, toluenesulfonyl, carbamoyl substituted by one or two lower alkyl groups, or lower alkyl substituted by lower alkoxy carbonyl); a hypolipidemic agent containing the same as the active ingredient; and a hypoglycemic agent or a glycation inhibitor each containing an ascofuranone derivative represented by general formula (I) (wherein R represents hydrogen, lower alkylcarbonyl, pyridylcarbonyl, benzoyl substituted by one lower alkyl or alkoxy group, toluenesulfonyl, carbamoyl substituted by one or two lower alkyl groups, or lower alkyl substituted by lower alkoxy carbonyl) as the active ingredient. The compounds represented by the above general formulae (I) and (II) are excellent in hypoglycemic, hypolipidemic and glycation-inhibiting effects, thus being remarkably useful for preventing and treating diabetes, arteriosclerosis and so forth.

## (57) 要約

一般式 (Ⅱ)



(式中、R' は低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する) で示されるアスコフラノン誘導体及びこの誘導体を有効成分として含有する血中脂質低下剤、並びに一般式 (Ⅰ)



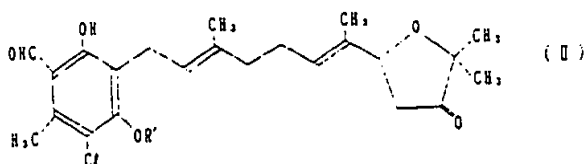
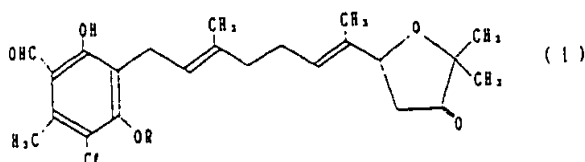
(式中、R は水素原子、低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する) を有効成分として含有する血糖低下剤又はグリケイション阻害剤。

上記式 (Ⅰ) 又は (Ⅱ) で示される化合物は、優れた血糖低下、血中脂質低下作用及びグリケイション阻害作用を示すので、

アスコフラノン及びアスコフラノン誘導体を主成分とする血中脂質低下剤、血糖低下剤並びにグリケイション阻害剤

# 技術分野

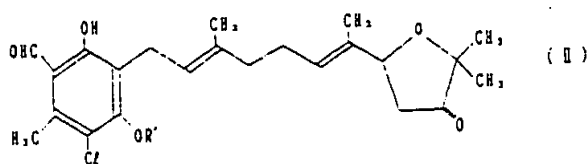
本発明は下記的一般式(Ⅰ)で示されるアスコフラノン及びその誘導体を有効成分とする血糖低下剤及びグリケイション阻害剤、並びに下記的一般式(Ⅱ)で示されるアスコフラノン誘導体及びこれらを有効成分とする血中脂質低下剤に関する。



(式中、Rは水素原子、低級アルキルカルボニル基、ビリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコシカルボニル低級アルキル基を意味し、R'は低級アルキルカルボニル基、ビリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコシカルボニル低級アルキル基を意味する)を示されるアスコ

た糖化蛋白の組織並びにリポ蛋白での増加が目目されているが、上記一般式(Ⅰ)で示される化合物が強力なグリケイション阻害作用を示すことを見出した。また、アスコフラノンを含む上記一般式(Ⅰ)で示される化合物がアスコクロリンおよびその誘導体と比較して低毒性であることを見出した。更に、一般式(Ⅱ)で示される新規なアスコフラノン誘導体は優れた血中脂質低下作用を有することも見出した。本発明はこれらの知見に基づいて完成されたものである。

本発明は一般式(Ⅱ)



(式中R'は低級アルキルカルボニル基、ビリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコシカルボニル低級アルキル基を意味する)を示されるアスコ

級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコシカルボニル低級アルキル基を意味する。)

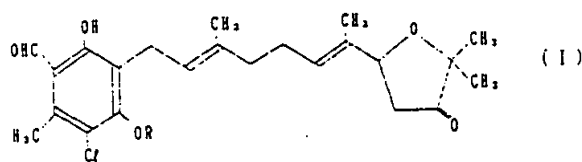
# 背景技術

上記一般式(Ⅰ)で示される化合物のうち、Rが水素原子の化合物は本発明者等により発明されたアスコフラノンとして知られている化合物である。アスコフラノンは、糸状菌アスコキータ・ビスエ (*Ascochyta visiae*) によって産生されるイソプレノイド系抗生物質であり、その具体的製法は特公昭56-25310号公報に記載されている。アスコフラノンの生物活性としては、これまでに血清脂質低下作用(「ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス」26巻、681頁、1973年及び「ジャパン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー」25巻、35頁、1975年参照)が知られている。

また、アスコフラノン製造時に上記糸状菌から生産されるアスコクロリンおよび、その誘導体の血糖低下作用についてはすでに知られている(特公平3-6138号公報参照)。

# 発明の開示

本発明者は、アスコフラノンの薬剤としての新たな有用性を探るために鋭意研究を重ねた結果、アスコフラノンが優れた血糖低下作用を有することを見出した。のみならず、上記一般式(Ⅱ)で示される新規なアスコフラノン誘導体もアスコフラノンと同様に優れた血糖低下作用を有することを見出した。更に、糖尿病性合併症の原因の一つとしてグリケイションを受け



(式中、Rは水素原子、低級アルキルカルボニル基、ビリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコシカルボニル低級アルキル基を意味する)で示される化合物を有効成分として含有する血糖低下剤並びにグリケイション阻害剤に関する。

上記の本発明化合物の置換基において、低級アルキルおよび低級アルコキシとは、それぞれ、炭素数1~6のアルキルおよび炭素数1~6のアルコキシを意味する。

ビリジルカルボニル基において、ビリジン環上におけるカルボニルの置換位置は2位(すなわち、ニコリノイル)、3位(すなわち、ニコチノイル)、4位(すなわち、イソニコチノイル)のいずれであっても良い。

本発明において、一般式(Ⅱ)で示される化合物は新規化合物であり、これらの化合物はアスコフラノンを原料として、例えば酸ハロゲン化物、酸無水物、場合によってはシアネート、イソシアネート等の酸の反応性誘導体を縮合剤(ピリジン類、トリエチルアミンのような3級アミン、ジメチルアニリン、アルカリ塩基等)の存在下あるいは縮合剤を無添加で反応させることによって製造される。

一般式(Ⅱ)で示される本発明化合物のうち、代表的なものとして以下の化合物を挙げることができる。

4-O-アセチルアスコフラノン(実施例-5の化合物)

4-O-プロピオニルアスコフラノン

4-O-ブチルアスコフラノン

4-O-イソニコチニルアスコフラノン(実施例-1の化合物)

4-O-ニコチニルアスコフラノン

4-O-ニコリニルアスコフラノン(実施例-5の化合物)

4-O-メチルカルバモイルアスコフラノン

4-O-エチルカルバモイルアスコフラノン

4-O-ジメチルカルバモイルアスコフラノン

4-O-ジエチルカルバモイルアスコフラノン(実施例-2の化合物)

4-O-メトキシカルボニルメチルアスコフラノン(実施例-4の化合物)

4-O-メトキシカルボニルエチルアスコフラノン

4-O-メトキシカルボニルプロピルアスコフラノン

レシチン等を用いて製造することができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

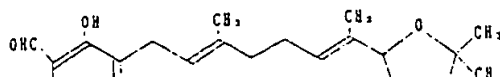
以下に本発明を実施例に基づいて詳細に説明するが、これは本発明を何等限定するものではない。

#### 実施例

##### 実施例-1

アスコフラノン1.68g(3.99ミリモル)を乾燥ピリジン50mlに溶かし攪拌しつつイソニコチン酸クロライド塩酸塩1.1g(6.18ミリモル)を加え、80-90℃で24時間加熱攪拌のち、反応溶液を減圧濃縮乾燥した。残渣を酢酸エチルに溶解し、希塩酸、水にて洗浄、乾燥後、酢酸エチルを減圧濃縮し、残留する油状物をシリカゲルクロマトグラフィーにて分離精製した。下記の式で示される目的物が油状物として1.8g得られた。

プロトン核磁気共鳴<400MHz,  $CDCl_3$ , 内部標準TMS>  
 $\delta$ : 1.21(3H, s), 1.28(3H, s), 1.54(3H, s), 1.62(3H, s), 1.93(2H, m), 2.17(2H, m), 2.40(2H, m), 2.69(3H, s), 3.50(2H, m), 4.52(1H, dd, J=6.2, 9.9Hz), 5.09(1H, t, J=7.0Hz), 5.48(1H, t, J=7.0Hz), 8.04(2H, dd, J=1.5, 4.4Hz), 8.91(2H, dd, J=1.5, 4.4Hz), 10.34(1H, s), 12.61(1H, s)



4-O-エトキシカルボニルメチルアスコフラノン  
 4-O-エトキシカルボニルエチルアスコフラノン  
 4-O-エトキシカルボニルプロピルアスコフラノン(実施例-3の化合物)

4-O-パラメチルベンズイルアスコフラノン

4-O-パラメトキシベンズイルアスコフラノン(実施例-5の化合物)

4-O-パラエチルベンズイルアスコフラノン

4-O-パラエトキシベンズイルアスコフラノン

4-O-オルトメチルベンズイルアスコフラノン

4-O-オルトメトキシベンズイルアスコフラノン

4-O-オルトエチルベンズイルアスコフラノン

4-O-オルトエトキシベンズイルアスコフラノン

4-O-パラトルエンシルホニルアスコフラノン(実施例-5の化合物)

4-O-オルトトルエンシルホニルアスコフラノン

4-O-メタトルエンシルホニルアスコフラノン

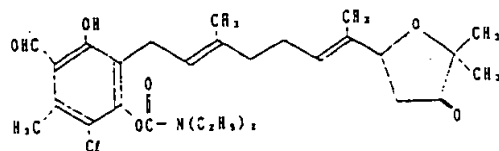
なお、アスコフラノンは、一般式(Ⅰ)で示される化合物において、Rが水素原子の化合物である。

本発明の化合物を薬剤として用いる場合は単独で用いてもよいが、通常は懸濁剤、賦形剤又はその他の補助剤と混合して経口投与に適する剤形として製剤化することが望ましい。賦形剤または補助剤としては乳糖、蔗糖、種々の澱粉、ぶどう糖、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸塩、タルク、植物油、

#### 実施例-2

アスコフラノン2.52g(5.99ミリモル)を乾燥ピリジン50mlに溶かし、これにN, N-ジエチルカルバモイルクロライド1.5g(10.84ミリモル)を加えて80-90℃で24時間加熱攪拌した。酢酸エチルにて残渣を溶解し、希塩酸、水にて洗浄、乾燥後、酢酸エチルを減圧濃縮した。残留する油状物をシリカゲルクロマトグラフィーにて分離し、油状の目的物をエタノールに溶解し、室温に放置すると下記の式で示される目的物の結晶1.0gが析出した。エタノールから再結晶した様品は融点69-70℃を示した。

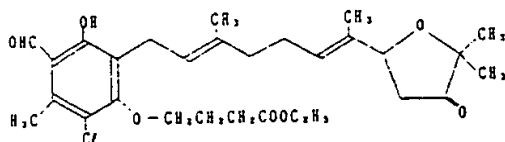
プロトン核磁気共鳴<400MHz,  $CDCl_3$ , 内部標準TMS>  
 $\delta$ : 1.21(3H, t, J=7.0Hz), 1.21(3H, s), 1.28(3H, s), 1.31(3H, t, J=7.0Hz), 1.63(3H, s), 1.74(3H, s), 2.02(2H, m), 2.13(2H, m), 2.40(2H, br m), 2.64(3H, s), 3.24(1H, br s), 3.40(3H, q, J=7.0Hz), 3.50(2H, m), 4.51(1H, dd, J=6.6, 9.5), 5.15(1H, dd, J=5.5, 7.0), 5.51(1H, t, J=7.0), 10.28(1H, s), 12.53(1H, s)



gを少しずつ加える。得られたナトリウム塩の溶液に4-ブロム酪酸エチルエステル1.8 g (9.3ミリモル)を加え、90-100℃にて3時間加熱する。つぎに60%水酸化ナトリウム0.1 g及び4-ブロム酪酸メチルエステル0.5 gを追加し、さらに10時間加熱する。反応溶液を減圧濃縮乾固し、残留物を1%塩酸40 ml及びクロロホルム40 mlで分液する。

クロロホルム液を減圧濃縮乾固する。残留する油状物をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離精製し、下記の式で示される目的物が油状物として1.2 g得られた。

プロトン核磁気共鳴<400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 内部標準TMS>  
 $\delta$ : 1.03(3H, br s), 1.76(3H, br s), 2.03(2H, m), 2.17(4H, m), 2.34(1H, dd, J=9.9 Hz, 18.3 Hz), 2.41(1H, dd, J=6.2 Hz, 18.3 Hz), 2.62(2H, m), 2.62(3H, s), 3.35(2H, d, J=6.6 Hz), 3.97(2H, t, J=6.0 Hz), 4.16(2H, q, J=7.0 Hz), 4.51(1H, dd, J=6.2 Hz, 9.9 Hz), 5.17(1H, dd, J=6.6 Hz, J=5.5 Hz), 5.50(1H, t, J=6.6 Hz), 10.24(1H, s), 12.51(1H, s)



#### 実施例-4

アスコフラノン2.52 g (5.99ミリモル)をジメチルホルムアミド30 mlに溶かす。これに60%水酸化ナトリウム0.2 gを少しずつ加える。得られたナトリウム塩の溶液にブロム酢

油状物)

- (b) 4-O-アセチルアスコフラノン (黄褐色油状物)
- (c) 4-O-ニコリノイルアスコフラノン (黄褐色油状物)
- (d) 4-O-パラトルエニルアスコフラノン (褐色油状物)

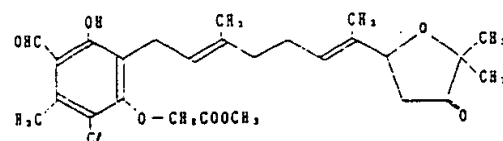
本発明のアスコフラノンならびにその誘導体のグリケイション阻害作用ならびに血糖低下作用を検討するためにin vivo, in vitro実験を行った。グリケイション阻害作用は牛血清アルブミンとグルコースを含む反応液にアスコフラノンならびにその誘導体を添加し、長期間培養して、生成したフルクトースリジンの加水分解産物フロシン量を測定するとともに、リボース、アルギニン、リジンを含む反応液にアスコフラノンならびにその誘導体を添加して培養し、生成したグリケイション後期段階化合物のひとつであるペントシジン量を測定することによってアスコフラノンならびにその誘導体のグリケイション阻害効果を検討した。血糖低下作用は遺伝性糖尿病db/dbマウスとストレプトゾトシン糖尿病マウスにアスコフラノンならびにその誘導体を経口投与して血糖値を測定することによって血糖低下効果を検討した。

#### 実施例-6

25 mg/mlの牛血清アルブミンと400 mMのグルコースを含む反応液に0.1, 0.4, 1.6 mg/mlのアスコフラノンを添加し、37℃にて14日間培養した。生成したフロシンを高速度クロマトグラフィー(280 nm, 0.7 M リン酸)で測定し、その

酸メチルエステル1.5 g (9.8ミリモル)を加える。室温に一夜放置した後さらに60%水酸化ナトリウム0.02 gおよびブロム酢酸メチルエステル0.15 gを加える。一夜放置した後、減圧濃縮する。残った油状物に1%塩酸100 mlおよびクロロホルム100 mlを加えて分液ロートにて攪拌し、クロロホルム層を分取し濃縮乾固する。残った油状物にメタノールを加えて一夜放置すると目的物の結晶1.9 gが析出した。メタノールから再結晶した標品は融点77℃を示した。

プロトン核磁気共鳴<400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 内部標準TMS>  
 $\delta$ : 1.21(3H, s), 1.27(3H, s), 1.63(3H, s), 1.76(3H, s), 2.03(2H, m), 2.14(2H, m), 2.35(1H, dd, J=10.3 Hz, 18.3 Hz), 2.43(1H, dd, J=6.2 Hz, 18.3 Hz), 2.64(3H, s), 3.45(2H, d, J=7.0 Hz), 3.84(3H, s), 4.52(1H, dd, J=6.2 Hz, J=10.3 Hz), 4.58(2H, s), 5.16(1H, dd, J=5.5 Hz, J=7.0 Hz), 5.50(1H, t, J=7.0 Hz), 10.26(1H, s), 12.52(1H, s)



#### 実施例-5

上記各実施例と同様にして、アスコフラノン及びそれぞれ対応する酸クロライド又はスルホニルクロライドから次の化合物を製造した。

- (a) 4-O-パラメトキシベンズイルアスコフラノン (黄褐色

表 1

	フロシン	阻害率(%)
アスコフラノン 0 mg/ml	373437 ± 20444	
0.1	351979 ± 10845	5.8 % NS
0.4	318517 ± 17772	14.7 % *
1.6	276718 ± 15091	25.9 % **
平均 ± 標準誤差		* p < 0.05 ** p < 0.01

表1に示すようにアスコフラノン0.4, 1.6 mg/ml添加により、フロシンの生成を有意に阻害した。

#### 実施例-7

25 mg/mlの牛血清アルブミンと400 mMのグルコースを含む反応液に、各1 mg/mlのアスコフラノンとその誘導体を添加し、37℃、12日間培養した。生成したフロシンを高速度クロマトグラフィーで測定し、その面積で表示した。

結果は表2に示した。

表 2

	フロシン	阻害率(%)
無添加	237926±6192	
4-0-イソニコチノイル	258355±16901	0
アスコフラノン		
4-0-エトキシカルボニル	198542±4238	16.6% *
プロピルアスコフラノン		
4-0-メトキシカルボニル	196292±2784	17.5% *
メチルアスコフラノン		
4-0-ジエチルカルバモイル	198644±9458	20.7% **
アスコフラノン		
4-0-ジメチルカルバモイル	185431±10611	22.6% **
アスコフラノン		
アスコフラノン	178829±13411	24.8% **
平均±標準誤差		* p < 0.05 ** p < 0.01

結果は表2に示すようにアスコフラノンとその誘導体は何れもフロシンの生成を有意に阻害した。

#### 実験例-8

各10mMのリボース、アルギニン、リジンを含む反応液に20, 100, 500, 1000  $\mu$ g/mlのアスコフラノンを添加し、37℃、4, 8日間培養した。生成したペントシジンを高速液体クロマトグラフィー(励起335, 蛍光385, 7mMリン酸)で測定し、その面積で表示した。結果は表3に示した。

表 4

	ペントシジン (阻害率 %)
無添加	508457±24314
4-0-メトキシカルボニル	0 (100% **)
メチルアスコフラノン	
アスコフラノン	0 (100% **)
4-0-ジメチルカルバモイル	703972±3317 (0% ns)
アスコフラノン	
4-0-ジエチルカルバモイル	883578±10048 (0% ns)
アスコフラノン	
4-0-エトキシカルボニル	58801±5650 (90.3% **)
プロピルアスコフラノン	
4-0-イソニコチノイル	0 (100% **)
アスコフラノン	
平均±標準誤差	* p < 0.05 ** p < 0.01

表 3

		ペントシジン (阻害率 %)	
		4日間	8日間
アスコフラノン	0 $\mu$ g/ml	310249±6061	507788±18683
	20	58405±2401	91195±7067
		(81.2% **)	(82.0% **)
	100	0	22942±1894
		(100% **)	(95.5% **)
	500	0	0
		(100% **)	(100% **)
	1000	0	0
		(100% **)	(100% **)
平均±標準誤差		** p < 0.01	

結果は表3に示すように、アスコフラノン1000, 500  $\mu$ g/ml添加では100%, 100, 20  $\mu$ g/ml添加でもペントシジンの生成を有意に阻害した。

#### 実験例-9

各10mMのリボース、アルギニン、リジンを含む反応液に、各1  $\mu$ g/mlのアスコフラノンとその誘導体を添加し、37℃、8日間培養した。生成したペントシジンを高速液体クロマトグラフィーで測定し、その面積で表示した。結果を表4に示した。

表 5

化合物	血糖 $\mu$ g/dl	中性脂肪 $\mu$ g/dl
対照群	594.1±12.5	331.9±15.8
アスコフラノン	458.4±39.5	271.6±12.8
	(-22.8% *)	(-18.2% *)
4-0-イソニコチノイル	504.7±48.8	285.4±19.5
アスコフラノン	(-15.0% *)	(-14.0% *)
4-0-ジエチルカルバモイル	463.7±40.4	202.6±23.0
ルアスコフラノン	(-21.9% *)	(-39.0% **)
4-0-パラメトキシベンゾ	470.4±33.8	218.3±12.8
イルアスコフラノン	(-20.8% *)	(-34.2% **)
4-0-パラトルエンシルホ	488.4±30.7	293.1±20.0
ニルアスコフラノン	(-17.8% *)	(-11.7% *)
平均±標準誤差	* p < 0.05 ** p < 0.01	

結果は表5に示すように実験に用いたすべての化合物が血糖



表 6

	体重 (g)	血糖 (mg/dl)
対照群	30.1±0.5	430.9±47.5
アスコフラノン	30.1±0.7	348.4±30.8 -19.1% *
4-O-ジメチルカルバモイル	31.0±0.9	357.0±42.5
アスコフラノン		-17.2% *
4-O-ジエチルカルバモイル	29.8±0.9	303.8±26.2
アスコフラノン		-29.5% **
4-O-イソニコチノイル	30.9±0.5	323.8±30.2
アスコフラノン		-23.2% *
4-O-エトキシカルボニル	31.1±0.6	305.6±20.9
プロビルアスコフラノン		-29.1% **

平均±標準誤差 \* p < 0.05 \*\* p < 0.01

結果を表6に示すように、アスコフラノンとその誘導体はいずれもストレプトゾトシン投与マウスの血糖値を有意に低下した。

#### 実験例-1.2

8週齢の雄性遺伝性糖尿病 db/db マウスとその正常同 littermate にアスコフラノン0.3%を含む飼料(日本クレア、CE-2)を1週間与え、7日目に屠殺して血糖ならびに血中中性脂肪を測定した。結果を表7に示した。

表 8

アスコフラノンの投与量	血糖 (mg/dl)	中性脂肪 (mg/dl)
0 (対照群)	615±16	332±16
391 mg/kg	405±31 -34% **	203±23 -39% **
156 mg/kg	433±41 -32% *	218±18 -34% **
63 mg/kg	530±12 -15% *	272±13 -22% *

平均±標準誤差 \* p < 0.05 \*\* p < 0.01

表8に示すようにアスコフラノンの懸濁液を7日間経口投与することによって血糖値と血中中性脂肪値は有意に低下した。

#### 実験例-1.4

ddY マウスにアスコフラノン又はその誘導体をそれぞれ8 mg/kg、7日間経口投与した。結果を表9に示した。

表 7

	体重 (g)	血糖 (mg/dl)	中性脂肪 (mg/dl)
db/db マウス			
対照群	46±1	523±24	288±18
アスコフラノン	48±1	405±48 -23% *	239±11 -17% *
正常同 littermate			
対照群	25±1	167±15	216±8
アスコフラノン	23±1	163±15 n.s.	167±18 -23% *

平均±標準誤差 \* p < 0.05

表7に示すように db/db マウスにアスコフラノンを餌に混合して与えることによって血糖値と血中中性脂肪値は有意に低下した。

#### 実験例-1.3

8週齢の雄性遺伝性糖尿病 db/db マウスに2%アラビアゴムに懸濁したアスコフラノン391, 156, 63 mg/kgを7日間、経口投与した。結果を表8に示した。

表 9

化合物	血糖 (mg/dl)	中性脂肪 (mg/dl)	コレステロール (mg/dl)
対照群	244.1±9.6	190.7±16.9	190.5±7.8
アスコフラノン	253.7±12.5 n.s.	189.1±11.7 n.s.	202.0±7.8 n.s.
4-O-ジエチルカルバモイルアスコフラノン	236.4±21.9 n.s.	157.3±23.2 -17.5% *	163.0±10.6 n.s.
4-O-ジメチルカルバモイルアスコフラノン	288.3±18.0 n.s.	231.0±24.8 n.s.	173.1±7.2 n.s.
4-O-イソニコチノイルアスコフラノン	283.3±11.7 n.s.	164.3±14.0 n.s.	166.7±8.1 n.s.
4-O-メトキシカルボニルメチルアスコフラノン	250.6±14.1 n.s.	140.3±8.3 -26.4% *	164.0±6.6 -14.0% *

平均±標準誤差 \* p < 0.05

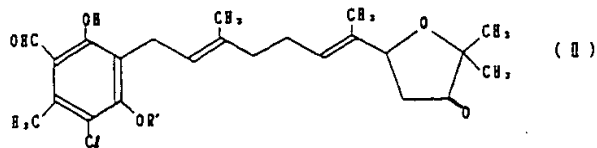
結果を表9に示すように 4-O-メトキシカルボニルメチルアスコフラノン投与群では中性脂肪が26.4%、コレステロールが14.0%、4-O-ジエチルカルバモイルアスコフラノン投与群では中性脂肪が17.5%、それぞれ対照群に比べて有意に低値を示した。

#### 産業上の利用可能性

アスコフラノン及び式(II)で示される新規なアスコフラノン誘導体は優れた血糖低下、血中脂質低下作用並びにグリケイション阻害作用を示すので、糖尿病、動脈硬化症等の予防、治

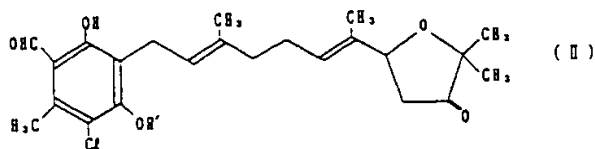
請求の範囲

1. 一般式 (I)



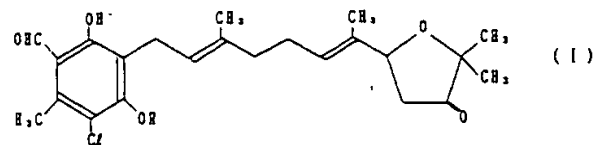
(式中、R' は低級アルキルカルボニル基、ビリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する) で示されるアスコフラノン誘導体。

2. 一般式 (II)



(式中、R' は低級アルキルカルボニル基、ビリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する) で示されるアスコフラノン誘導体を有効成分として含有する血中脂質低下剤。

3. 一般式 (I)



(式中、R は水素原子、低級アルキルカルボニル基、ビリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する) で示される化合物を有効成分として含有する血糖低下剤並びにグリケーション阻害剤。

国際特許番号 PCT/JP 93/01135		
A. 発明の題する発明の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>8</sup> C07D307/32, A61K31/34		
B. 図面を付した分類		
図面を付した発明の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>8</sup> C07D307/32, A61K31/34		
発明の分類以外の分類で図面を付した分類に分類されるもの		
国際特許で利用したデータベース (データベースの名称、図面に利用した図面)		
CAS ONLINE		
C. 関連する文献		
引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の番号	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, A. 51-36450 (中外製薬株式会社) 27. 3月. 1976 (27. 03. 76) 特許請求の範囲および第2頁上欄第12行-右欄第1行, 第2頁右欄第20行-第3頁右欄第8行 (フェイリーなし)	1
X	GB, A. 1,498,334 (MASASHI OKADA) 18. 1月. 1978 (18. 01. 78) 第1頁第17行-第2頁第7行, 第4頁第1行-第4頁第27	1
<input checked="" type="checkbox"/> Cの欄にも文献が記載されている。 <input type="checkbox"/> パラントファミリーに関する文献を参照。		
<p>※ 引用文献のサマリー</p> <p>「A」 特許請求の範囲に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「B」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「C」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「D」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「E」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「F」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「G」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「H」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「I」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「J」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「K」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「L」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「M」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「N」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「O」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「P」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「Q」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「R」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「S」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「T」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「U」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「V」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「W」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「X」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「Y」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p> <p>「Z」 発明の要旨に記載された発明の要旨を要約するもの</p>		
国際特許を完了した日		国際特許の発明日
25. 08. 93		14.09.93
発明者及び先 日本国特許庁 (ISA/JP) 特許番号 100		特許庁審査官 (特許の発明者) 宮坂 初男 4 C 7 7 2 9

国際特許番号 PCT/JP 93/01135		
C (両方). 関連する文献		
引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の番号	関連する 請求の範囲の番号
	行. 第4頁第28行-第33行	